

ATUALIZAÇÕES SOBRE A INSUFICIÊNCIA OVARIANA PREMATURA AUTOIMUNE

Carina Scanoni Maia¹
Maria Helena Costa Siqueira²

INTRODUÇÃO

A insuficiência ovariana prematura (IOP) é caracterizada por perda gradativa da função ovariana antes dos 40 anos de idade. Constata-se alterações do ciclo menstrual (amenorréia ou oligomenorréia) em virtude da alteração das gonadotrofinas, com aumento sérico do hormônio folículo estimulante e deficiência do estrogênio, sendo a disfunção e a depleção folicular dois mecanismos patogênicos da IOP (PANAY; KALU 2009). Acomete aproximadamente 0,4% das mulheres com 35 anos, 0,1% das mulheres antes dos 30 anos, e 0,01% antes dos 20 anos (NUNES, 2011). A IOP possui etiologia multifatorial, como genética, iatrogênica, metabólica, ambiental e autoimune. Porém, 90% dos casos é idiopática (ASSUMPÇÃO, 2014).

Segundo Assumpção (2014), vários artigos discutem o conceito adequado para esta patologia. Tal condição costumava ser chamada de “Falência Ovariana Prematura” ou “Menopausa Prematura”, porém tais termos se referem a uma condição irreversível, não sendo muito apropriados, já que vários autores descreveram que as mulheres com tal disfunção nem sempre tem seus ovários parando de funcionar completamente, podendo ocorrer ovulação e gravidez. Outra variação do termo é “Insuficiência Ovariana Primária”, porém atualmente, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia aconselha e adota o termo “Insuficiência Ovariana Prematura”.

No que concerne à causa autoimune, se tem uma estimativa entre 4% a 30% envolvida nos casos de IOP (SZALIGA *et al.*, 2021). Em algumas enfermidades, constata-se ataques imunológicos no ovário humano e, conseqüentemente, a disfunção dessa gônada, e uma delas seria a Insuficiência Ovariana Prematura. A existência da Ooforite Linfocítica e a associação com outros distúrbios autoimunes são algumas evidências da etiologia autoimune. A presença dessa Ooforite Linfocítica no exame histopatológico foi primeiramente retratada, e é praticamente restrita à IOP associada com a Doença de Addison (AAD), um distúrbio da glândula adrenal que pode ter causa autoimune (KOMOROWSKA, 2017).

¹ Graduando do Curso de XXXXX da Universidade Federal - UF, autorprincipal@email.com;

² Graduando do Curso de XXXXX da Universidade Federal - UF, autorprincipal@email.com;

A doença de Addison tem alguns antígenos como marcadores sorológicos de diagnóstico que também podem ser encontrados no ovário (HUSEBYE; LOVAS, 2009). Das mulheres diagnosticadas com a doença de Addison, de 10 a 20% têm IOP. E das mulheres que possuem IOP, 2,5 a 25% possuem algum outro indício de doença autoimune da adrenal, levando a associação desses distúrbios adrenais com a insuficiência ovariana prematura (SZALIGA *et al.*, 2021).

Segundo Nunes (2011), são raros os casos em que se têm auto-anticorpos contra células produtoras de esteróides em mulheres com IOP sem doença de Addison. Além de acrescentar que a IOP pode também fazer parte de uma Síndrome Poliglandular Auto-imune (APS) quando acompanhada por outras endocrinopatias, onde uma delas seria a adrenal.

Estudos mostram que existem inúmeras consequências psicológicas e físicas, de curto e longo prazo, relacionadas diretamente ao hipoestrogenismo da IOP. Os efeitos a curto prazo são semelhantes às manifestações da síndrome do climatério encontrados na menopausa espontânea. A infertilidade é uma das consequências que acontece a longo prazo, junto à disfunção neuroendócrina, cardiovascular, osteoporose e dentre outras (CZYZYK *et al.*, 2016).

Em virtude do pouco conhecimento das prováveis etiologias da IOP e da forte relação com distúrbios adrenais, faz-se mister, uma revisão que destaca as publicações mais recentes, com ênfase também nas formas de diagnósticos e tratamentos mais avançados.

METODOLOGIA

Foram selecionados e avaliados artigos publicados nos últimos 25 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, indexados nas bases de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde, <http://bases.bireme.br>), PubMed (National Library of Medicine e [https://www.cochranelibrary.com/National Institutes of Health](https://www.cochranelibrary.com/National%20Institutes%20of%20Health), <http://www.pubmed.gov>), SciELO (Scientific Electronic Library Online, <http://www.scielo.org>), Medical Publications - PubMed Science Direct (www.sciencedirect.com), The Lancet (<http://www.thelancet.com>), Latin American Literature in Health Sciences – LILACS e Scientific Acadêmico (<http://scholar.google.com>).

Para pesquisa dos periódicos, foram utilizadas como descritores nos três idiomas: insuficiência ovariana prematura, insuficiência ovariana prematura autoimune, distúrbios adrenais autoimunes, síndromes poliendócrinas autoimunes e ooforite linfocítica. A fim de aumentar a sensibilidade da busca, incluíram-se sinônimos, indexações e termos prévios ou derivações do assunto. A metodologia do resumo expandido deverá apresentar os caminhos metodológicos e uso de ferramentas, técnicas de pesquisa e de instrumentos para coleta de

dados, informar, quando for pertinente, sobre a aprovação em comissões de ética ou equivalente, e, sobre o direito de uso de imagens.

REFERENCIAL TEÓRICO

De acordo com a OMS (2021), para defender o organismo, o sistema imunológico deve ter a capacidade de distinguir entre o que pertence (o próprio) do que não pertence ao organismo (não próprio ou estranho). E a autoimunidade é caracterizada pela resposta de células (linfócitos T autorreativos) ou produtos (autoanticorpos) do sistema imunológico contra o próprio organismo (autoantígenos). Por ser induzida patologicamente, pode levar ao desenvolvimento de anormalidades clínicas, que são conhecidas como doenças autoimunes (RECALDE et al., 2017).

A etiologia autoimune tem patogênese relacionada à disfunção folicular, e está presente em 4% a 30% dos casos de IOP. Ainda não é totalmente claro o mecanismo específico da autoimunidade na senescência ovárica, porém acredita-se que provavelmente fatores genéticos ou ambientais iniciam a ativação do sistema imunológico (EBRAHIMI; ASBAGH, 2015). Existem alguns critérios que indicam uma ligação da autoimunidade com a patogênese da IOP, sendo elas a infiltração linfomonocítica da glândula alvo, a presença de marcadores imunogenéticos, de autoanticorpos circulantes, a forte associação com outras doenças autoimunes, a evidência histológica de ooforite, e a história familiar de doenças autoimunes (SHARIF et al., 2019).

As doenças autoimunes mais frequentemente associadas a IOP são tireoidite, doença de Addison, a síndrome poliendócrina autoimune, o lúpus eritematoso sistêmico, e a artrite reumatóide (DRAGOJEVIC-DIKIC et al., 2010). Foi feito um estudo da prevalência de doença autoimune em mulheres com IOP, e o resultado demonstrou que em torno de 40% das mulheres tinham a insuficiência ovariana concomitantemente a uma doença autoimune. E nesse mesmo estudo, o diagnóstico da IOP antecedeu o da doença autoimune na maioria das mulheres (GROSSMANN, 2019).

Pode ser visto que essas doenças autoimunes concomitantes ou em estado pré-clínico de desregulação autoimune podem propiciar à mulher um maior risco de desenvolvimento da IOP. As identificações precoces desses distúrbios autoimunes podem permitir intervenções para dar a chance de prevenir a falha da função ovariana. E a existência de autoanticorpos séricos correspondentes caracteriza marcadores para indicar o risco associado (GLEICHER et al., 2009).

Aspectos imunológicos da IOP

Estudos sobre a relação entre o sistema imunológico e o ovário mostraram que o sistema imunológico pode influenciar a fisiologia ovariana (HAIFENG et al., 2016). A maioria dos estudos tem constatado que tal sistema pode afetar a função ovariana por atuar direta ou indiretamente na formação dos folículos ovarianos e na atresia de oócitos (YANG; BIAN; HU, 2020). O ovário é comumente alvo de ataques autoimunes sistêmicos, e a órgãos específicos (KHOLE, 2010). A imunidade celular, as citocinas, o antígeno leucocitário humano (HLA), a expressão inapropriada de antígenos MHC de classe II por células da granulosa, e a imunidade humoral, são exemplos de fatores importantes relacionados ao dano ovariano autoimune (DOMNIZ; MEIROW, 2019). Além dos macrófagos e das células dendríticas, que também exercem um papel considerável no mecanismo imune da IOP, estando presente nas lesões causadas por reações autoimunes (DRAGOJEVIC-DIKIC et al., 2010).

Em relação a importância da imunidade celular na patogênese da IOP autoimune, o hipostrogenismo crônico pode resultar em um aumento da contagem absoluta e relativa de linfócitos T no sangue periférico, principalmente dos T auxiliares (CD4+). Já o nível e a atividade das células natural killer (NK), de células T citotóxicas (CD8+) serão reduzidos. Logo, se terá um aumento da razão CD4+/CD8+, que pode demonstrar a migração de células citotóxicas do sangue para o tecido inflamado. Isso é demonstrado em um estudo sobre o possível papel da autoimunidade em pacientes com IOP, que analisou a reação celular autoimune que ocorre graças a função modificada das células T, retratando em seus resultados que tais alterações dos subtipos de linfócitos foram bastante frequentes em mulheres com IOP. Essa existência de uma imunidade celular lesada com o ovário autoimune demonstra ainda mais os defeitos complexos da regulação imunológica na IOP autoimune (KOSIR et al., 2014).

Contribuindo com as informações acima, Kobayashi (2019) junto com outros pesquisadores realizaram um estudo entre a relação entre as células T regulatórias do sangue periférico (Treg) e os autoanticorpos na IOP, e verificaram redução do número de células T regulatórias (Treg) e aumento de células T CD4+ e CD69+ ativadas no sangue periférico. As citocinas encontradas no fluido folicular estão sendo cada vez mais descritas com um potencial regulador da função ovariana, tanto por mecanismos autócrinos, como parácrinos. (FIELD, et al., 2014). A atuação de uma cascata de citocinas, quimiocinas, e fatores de crescimento pode intermediar a relação entre as células hematopoéticas linfóides, células somáticas e oócitos, se envolvendo no crescimento folicular, esteroidogênese, ativação dos leucócitos fundamentais para ovulação e modificação do tecido durante a ovulação, formação e regressão do corpo lúteo (YANG; GILMAN-SACHS; KWAK-KIM, 2019).

A inflamação pode afetar negativamente esse microambiente folicular, que é de extrema importância para a foliculogênese e alcance da competência oocitária, diminuindo a qualidade e a quantidade de oócito (BOOTS; ZANCHETTA, 2015). De acordo com Singh (2016), o aumento de citocinas das pró-inflamatórias como a IL-6 e IL-8 foram relacionadas a essa redução da qualidade oocitária.

Uma pesquisa foi realizada utilizando os perfis de citocinas no fluido folicular e soro pareado em pacientes com a IOP mostrou que o aumento de quimiocinas e fatores de crescimento estaria associado a um estágio inicial de IOP, podendo está também relacionado com o curso de progressão do distúrbio, assim, apresentando um papel importante no desenvolvimento da falência ovariana (LIU et al., 2020). Se tratando da imunidade humoral, alguns estudos relataram o aumento da atividade de células B e consequente produção de anticorpos. E já foram descritos vários autoanticorpos dirigidos contra alvos ovarianos, identificados principalmente por imunoprecipitação da proteína radiomarcada, imunofluorescência indireta, e ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA). Alguns alvos desses autoanticorpos são o ovário, e as enzimas esteroidogênicas (SILVA et al., 2014).

Os anticorpos antiovários (AOAs) foram apresentados primeiramente por Vallotton e Forbes, em 1966, sendo um dos primeiros relatos de autoimunidade antiovariana. Esses anticorpos são relacionados a alguns alvos, como o citoplasma, a zona pelúcida, as células da granulosa, a 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase (3b-HSD), e os receptores de gonadotrofinas (KIRSHENBAUM; ORVIETO, 2019). Na zona pelúcida, interferem na relação espermatozóide-oócito e no desenvolvimento folicular. Se tratando dos receptores de gonadotrofinas, esses anticorpos são bloqueadores, principalmente do receptor de FSH. Os estudos em relação a outros alvos ovarianos continuam nos pacientes com IOP (CHIAUZZI et al., 2011). E em relação a 3b-HSD, Perniola (2021) cita um estudo em que um ensaio de radiobinding mostrou este autoantígeno aparecendo esporadicamente em mulheres com IOP, e em baixos níveis, logo, não é considerado como principal marcador de tal distúrbio ovariano. Existe uma conexão fraca entre os níveis de AOA e a proporção da insuficiência ovariana. Foi executada uma pesquisa destes anticorpos em muitos estudos, e os resultados em relação a especificidade e sensibilidade são questionáveis. Eles podem ser vistos antes do começo dos sintomas clínicos, e assim, considerados como marcadores independentes de doença ovariana autoimune, além de poder indicar uma IOP futura em mulheres que apresentam uma infertilidade não esclarecida (OTSUKA et al., 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mesmo com os avanços na compreensão da IOP como um distúrbio progressivo, e sua relação com a autoimunidade e com os distúrbios adrenais, ainda existe uma dificuldade em identificá-la, tendo o diagnóstico tardio na maioria dos casos, e consequente dificuldade do tratamento em restaurar a função ovariana. Logo, são necessários estudos relacionados à antecipação do risco de desenvolvimento da disfunção, buscando marcadores confiáveis, com o objetivo de preservar essa função ovariana nas mulheres em risco de IOP.

Também existe uma escassez de conhecimento do tratamento com corticoides imunossupressores em pacientes com IOP autoimune. Logo, são necessários mais estudos que busquem biomarcadores que prevejam ou acompanhem a resposta a esses imunossupressores, de uma forma não invasiva. O que também pode ajudar é uma maior compreensão dos mecanismos de danos ovarianos mediados por anticorpos. E na etiologia autoimune associada a distúrbios adrenais, é importante se ter sempre a atualização dos estudos em relação ao benefício da reposição de andrógenos nessas mulheres, já que o dano adrenal influencia diretamente na produção desses hormônios.

Enquanto se pesquisa mais sobre o papel da engenharia de tecidos e das células-tronco, se deve estudar cada paciente individualmente, afim de uma melhor adaptação e aplicação das terapias para cuidar das implicações da privação do estrogênio, e da fertilidade daquelas que desejarem gestações. Tendo em vista os impactos psicológicos e as variações de tecidos e órgãos envolvidos, é importante o acompanhamento de várias especialidades médicas, inclusive, psicólogos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A referida revisão, deixa clara a importância da compreensão, de uma equipe multiprofissional e da atualização constante sobre o conhecimento, investigação e manejo da IOP associada aos distúrbios adrenais, tendo em vista ser uma enfermidade de início silencioso, de caráter progressivo e com consequências físicas e psicológicas para as mulheres acometidas.

Palavras-chave: Insuficiência ovariana prematura; Adrenais; Doença de Addison

REFERÊNCIAS

ALIPOUR, F. et al. Comparison of Specificity and Sensitivity of AMH and FSH in Diagnosis of Premature Ovarian Failure. *Dis Markers*, 2015 May: 1-9.

ALVES-MAZZOTTI, A. J. A “revisão bibliográfica” em teses e dissertações: meus tipos inesquecíveis – o retorno. In: BIANCHETTI, L.; MACHADO, A. M. N. (Org.). *A bússula do*

escrever: desafios e estratégias na orientação de teses e dissertações. São Paulo: Cortez, 2002. p. 25-44.

American College of Obstetricians and Gynecologists (2014). Committee opinion n°. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*, [S.l.], v. 124, n. 1, p. 193-197, 2014.

AMERICAN PREGNANCY ASSOCIATION. Premature ovarian failure: premature menopause. Texas, 2015. Disponível em: <http://americanpregnancy.org/womens-health/premature-ovarian-failure>.

ASSUMPCÃO, C. Falência Ovariana Precoce. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 132-143, 2014.

AYESHA; JHA, V.; GOSWAMI, D. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Índia, v. 10, n. 10, p. 10-12, 2016.

BAHREHBAR, K. Human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells improved premature ovarian failure. *World J Stem Cell*, [S.l.], v. 12, n. 8, p. 857-878, 2020.

BANSAL, R.; AGGARWAL, N. Menopause in Autoimmune Disease and Hormone Replacement Therapy. In: *Women's Health in Autoimmune Diseases*, p. 255-267, [S.l.], 2020.

BENETTI-PINTO C. L. et al. Insuficiência Ovariana Prematura: foco no tratamento hormonal. *FEBRASGO Position Statement*, n. 2, p. 1-7, 2020.

CAMBIAGHI, A. S. Menopausa precoce ou falência ovariana prematura. **Instituto Paulista de Ginecologia e Obstetrícia**. Disponível em: <https://ipgo.com.br/menopausa-precoce-ou-falencia-ovariana-prematura/>

CANONICO M. et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, [S.l.], v. 33, n. 7655, p. 1227-1231, 2008.

FALORNI, A. et al. Measuring adrenal autoantibody response: interlaboratory concordance in the first international serum exchange for the determination of 21-hydroxylase autoantibodies. *Clinical Immunology*, [S. l.], v. 140, ed. 3, p. 291-299, 2011.